

**Soft gelatin capsules resistant to gastric fluid, and process for the production thereof**

**Patent number:** DE3222476  
**Publication date:** 1983-12-15  
**Inventor:** PINS HEINRICH DR (DE); SCHMITZ CHRISTIANE (DE)  
**Applicant:** WARNER LAMBERT CO (US)  
**Classification:**  
- **international:** **A61K9/48; A61K9/48;** (IPC1-7): A61K9/48; A61K9/58  
- **european:** A61K9/48B; A61K9/48Z  
**Application number:** DE19823222476 19820615  
**Priority number(s):** DE19823222476 19820615

**Report a data error here**

**Abstract of DE3222476**

Soft gelatin capsules which are resistant to gastric fluid and whose walls consist of a conventional gelatin composition and contain polyvinyl acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate or a vinyl acetate/crotonic acid copolymer and/or an alkali metal, ammonium or amine salt thereof are described. These soft gelatin capsules pass through the stomach in a satisfactory state and reliably release their contents in the intestine within a predetermined time.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**BEST AVAILABLE COPY**

Natw's priv. Art

⑥

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 32 22 476 A 1**

⑤ Int. Cl. 3:  
**A 61 K 9/48**  
A 61 K 9/58

⑳ Aktenzeichen: P 32 22 476.1  
㉑ Anmeldetag: 15. 6. 82  
㉒ Offenlegungstag: 15. 12. 83

DE 32 22 476 A 1

㉓ Anmelder:  
Warner-Lambert Co., 07950 Morris Plains, N.J., US

㉔ Vertreter:  
Henkel, G., Dr.phil., 8000 München; Pfenning, J.,  
Dipl.-Ing., 1000 Berlin; Feiler, L., Dr.rer.nat.; Hänzle,  
W., Dipl.-Ing., 8000 München; Meinig, K.,  
Dipl.-Phys.; Butenschön, A., Dipl.-Ing. Dr.-Ing.,  
Pat.-Anw., 1000 Berlin

㉕ Erfinder:  
Pins, Heinrich, Dr., 6930 Eberbach, DE; Schmitz,  
Christiane, 7150 Backnang, DE

DEUTSCHES PATENTAMT

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 **Magensaftresistente Weichgelatine-kapseln und Verfahren zu ihrer Herstellung**

Beschrieben werden magensaftresistente Weichgelatine-kapseln, deren Wandung aus einer üblichen Gelatinemasse besteht und die in ihrer Wandung Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat oder ein Vinylacetat/Crotonsäure-Copolymeres und/oder ein Alkalimetall-, Ammonium- oder Aminsatz hiervon enthalten. Diese Weichgelatine-kapseln überstehen die Magenpassage in einwandfreiem Zustand und geben im Darm ihren Inhalt innerhalb vorgegebener Zeit zuverlässig ab.  
(32 22 476)

DE 32 22 476 A 1

1

5

PATENTANSPRÜCHE

10

15

20

25

30

35

1. Magensaftresistente Weichgelatine kapseln, deren Wandung aus einer üblichen Gelatinemasse und einem Polymeren in Form der freien Säure oder als Salz besteht, dadurch gekennzeichnet, daß in der Wandung Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat oder ein Vinylacetat/Crotonsäure-Copolymeres und/oder ein Alkalimetall-, Ammonium- oder Aminsatz hiervon enthalten ist.
2. Weichgelatine kapseln nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der Wandung 5 bis 20 %, vorzugsweise 5 bis 15 %, bezogen auf die getrocknete Wandung, Polymeres in Form der freien Säure oder als Salz enthalten sind.
3. Weichgelatine kapseln nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie oberflächlich mit einem Aldehydvernetzungsmitel, insbesondere mit Glutaraldehyd oder Formaldehyd, oder mit 1-Ethyl-3-[2-morpholinyl-(4)-ethyl]-carbodiimid-metho-p-toluolsulfonat, vernetzt sind.
4. Verfahren zur Herstellung magensaftresistenter Weichgelatine kapseln aus üblichen Gelatinemassen mit einem Gehalt an einem Polymeren in Form der freien Säure oder eines Salzes hiervon und oberflächliche Vernetzung der Kapselwandung mit einem Vernetzungsmitel, dadurch gekennzeichnet, daß man

1 der Gelatinemasse Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat oder ein Vinylacetat/-Crotonsäure-Copolymeres und/oder ein Alkalimetall-, Ammonium- oder Aminsatz hiervon einverleibt.

5

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man der Gelatinemasse eine wäßrige Suspension von Hydroxypropylmethylcellulosephthalat in Form der freien Säure einverleibt.

10

6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man der Gelatinemasse eine Lösung von Polyvinylacetatphthalat in Form der freien Säure einverleibt.

15

7. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man der Gelatinemasse eine wäßrige Lösung des Ammoniumsalzes von Polyvinylacetatphthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat einverleibt.

20

8. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man der Gelatinemasse eine Lösung des Triethanolaminsalzes eines Vinylacetat/Crotonsäure-Copolymeren einverleibt.

25

9. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man der Gelatinemasse, bezogen auf die getrocknete Kapselwandung, 5 bis 20 % Polymeres in Form der freien Säure oder als Salz einverleibt.

30

10. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die Kapselwandung mit einem Aldehydvernetzungsmittel, insbesondere Glutaraldehyd oder Formaldehyd, oder mit 1-Ethyl-3-[2-morpholinyl-(4)-ethyl]-carbodiimid-metho-p-toluolsulfonat, vernetzt.

35

15.05.82

3222476

3

- 1 11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet,  
net, daß man die Kapselwandung mit einer 0,1- bis  
0,5%igen gegebenenfalls alkoholhaltigen, wäßrigen  
Vernetzungsmittellösung vernetzt.

5

10

15

20

25

30

35

15-10-82  
**Henkel, Kern, Feiler & Hänzel**

. 4 .

3222476

**Patentanwälte**

Registered Representatives  
before the  
European Patent Office

Möhlstraße 37  
D-8000 München 80

Tel.: 089/98 2085-87  
Telex: 05 29 802 hnk1 d  
Telegramme: ellipsoid

CAP/Dr. F/ab

15. Juni 1982

Warner-Lambert Company  
Morris Plains, New Jersey, USA

---

Magensaftresistente Weichgelatine kapseln und  
Verfahren zu ihrer Herstellung

---

1

5

"Magensaftresistente Weichgelatine kapsel  
und Verfahren zu ihrer Herstellung"

10

15

20

Die Notwendigkeit magensaftresistenter Darreichungs-  
formen ist unbestritten. Arzneilich wirksame Substan-  
zen können durch das saure Milieu des Magens zerstört  
werden; auch besteht die Möglichkeit, daß die Schleim-  
häute des Magens durch das Arzneimittel derart gereizt  
werden, daß dem Patienten dadurch Schmerzen entstehen.  
Manche Arzneimittel haben ihren Wirkungsort im  
Intestinum wie z.B. Anthelmintica, Antiseptika oder  
Enzyme. Es ist Aufgabe der Dosisform, solche Arznei-  
stoffe unbeschädigt an den Ort der Bestimmung gelangen  
zu lassen. Alle diese Gründe rechtfertigen die Her-  
stellung sicherer magensaftresistenter Darreichungs-  
formen.

25

30

Für das Gebiet pharmazeutisch verwendeter Gelatine-  
kapseln, insbesondere Weichgelatine kapseln, ist seit  
langem die Behandlung dieser Kapseln mit Aldehyden,  
insbesondere mit Formaldehyd, zur Erzielung von Magen-  
saftresistenz bekannt. Diese Verfahren der oberfläch-  
lichen Vernetzung der Gelatinehülle zur Unlöslich-  
machung im sauren pH haben jedoch gravierende Nach-  
teile.

35

Der Grad der Vernetzung ist nicht steuerbar, und Ge-  
latinen unterschiedlicher Herkunft reagieren in abso-  
lut verschiedener Weise. Durch längere Lagerzeit tritt  
eine sogenannte "Nachhärtung" oder festere Vernetzung  
auf, die dazu führt, daß sich die Kapseln weder im

2. 6.

1 sauren Milieu des Magens noch im alkalischen Milieu  
des Darmes in angemessener Zeit lösen. Auf diese Wei-  
se kann es vorkommen, daß der applizierte Wirkstoff  
5 überhaupt nicht freigesetzt wird und dadurch seine  
Wirkung nicht entfalten kann. Die Behandlung von Ge-  
latinekapseln nach obigem Verfahren wird deshalb mehr  
und mehr verlassen.

Erwähnt sei, daß neuere Arzneibücher, z.B. Pharm. Eur.  
10 II, die den Weichgelatine-kapseln eine eigene Mono-  
graphie widmet, als Testlösung für die Prüfung im  
künstlichen Darmsaft eine Flüssigkeit, die auf pH 6,8  
eingestellt ist und im Gegensatz zu früheren Test-  
lösungen anderer Pharmakopöen kein Pankreatin mehr  
15 enthält, vorschlagen. Infolge Fehlens des Enzymes  
Pankreatin können sich mit Aldehyden vernetzte Kapseln  
in einem solchen künstlichen Darmsaft überhaupt nicht  
mehr lösen.

20 Eine andere Möglichkeit, zu magensaftresistenten Kap-  
seln zu kommen, besteht in dem sogenannten Lackier-  
oder Coating-Verfahren. Polymere, die sich unterhalb  
eines pH-Werts von 5 - 5,5 nicht lösen, werden in  
organischen Lösungsmitteln gelöst und schichtenweise  
25 so lange aufgetragen, bis eine genügende Schichtdicke  
erreicht ist, die dem Magensaft mindestens 2 h wider-  
steht. Die Lackschicht muß sich nach spätestens 1 h  
bei einem pH-Wert von 6,8 gelöst und gleichzeitig  
den Kapselinhalt freigegeben haben.

30 Für diesen Zweck geeignete Polymere sind z.B.  
Celluloseacetatphthalat (CAP)  
Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP).

35 Diese Polymere gelangen als Lösungen in Lösungsmitteln,



B. 9.

1 in Mischung verwendet werden. Dabei liegen die Konzen-  
trationen an Polymerem bis zu 80 %, bezogen auf die  
getrocknete Hülle.

5 Auf Weichgelatine kapseln angewendet, die eine bis  
5fach dickere Kapselwand aufweisen als die gemäß den  
genannten Literaturstellen erhaltenen Hartgelatine-  
kapseln bedeutet dies wegen des hohen Preises der  
10 Polymeren eine nicht vertretbare Verteuerung der  
Kapseln, wenn eine solche Wand bis zu 80 % Polymeres  
enthalten soll. Es ist zudem bekannt, daß Kapseln  
mit größeren Anteilen an Polymerem zur Versprödung  
neigen, leicht zerbrechen und damit unbeabsichtigt  
ihren Inhalt freigeben. Bei Kapseln mit dickerer  
15 Wandung und höheren Anteilen an Polymerem wird wei-  
terhin beobachtet, daß die Quellung von Gelatine und  
Polymerem bei der Magensaftprüfung so unterschied-  
lich ist, daß die Kapselwand allein aufgrund dieser  
Tatsache vor Ablauf von 2 h aufreißt und den Kapsel-  
20 inhalt freigibt.

Damit scheidet für die speziellen Belange der Weich-  
gelatine kapsel die Einarbeitung größerer Mengen an  
Polymeren in die Kapselwand ebenfalls aus.

25 Aufgabe der Erfindung ist es, ohne  
apparativen Mehraufwand preiswert nicht mit den ge-  
schilderten Nachteilen behaftete Weichgelatine-  
kapseln, die gleichzeitig den Forderungen moderner  
30 Pharmakopöen entsprechen, herzustellen.

Die British Pharmacopoeia 1980 wie auch die European  
Pharmacopoeia, Second Edition, 1980, verlangen für  
magensaftresistente Kapseln eine 2-stündige Resistenz  
35 bei 36 - 38°C im künstlichen Magensaft, der aus  
0,1 n HCl besteht. Bei anschließender Prüfung im  
künstlichen Darmsaft bei 36 - 38°C müssen die Kapseln

8. 10.

1 ihren Inhalt innerhalb einer Stunde freigegeben haben.

Die Testflüssigkeit gemäß Eur. Ph. 2. Ausgabe hat folgende Zusammensetzung:

5 77,3 ml 0,2 M Dinatriumhydrogenphosphat  
22,7 ml 0,1 M Zitronensäurelösung.

Die Testflüssigkeit der B.P. 1980 hat die folgende Zusammensetzung:

10 28,80 g Dinatriumhydrogenphosphat  
11,45 g Kaliumdihydrogenphosphat  
Wasser zu 1000 ml.

15 Wie man sieht, enthalten die vorgenannten Testlösungen kein Pepsin im künstlichen Magensaft und kein Pankreatin im künstlichen Darmsaft.

20 Da einige Arzneibücher, z.B. die USP XX, jedoch einen künstlichen Magensaft vorschreiben, der Salzsäure und Pepsin enthält, muß man für die in Frage stehende Erfindung davon ausgehen, daß eine Kapsel geschaffen wird, die den Erfordernissen eines künstlichen Magensaftes mit und ohne Pepsin gerecht wird, sich jedoch  
25 auch in künstlichem Darmsaft bei pH 6,8 ohne Pankreatin in vorgegebener Zeit löst.

30 Die Erfindung geht davon aus, Weichgelatine kapseln in herkömmlicher Weise aus Gelatinemassen an sich bekannter Zusammensetzung herzustellen und in die Gelatinehülle zusätzlich Substanzen, die bis zu einem pH von 6 in wäßrigen Medien unlöslich sind, sich oberhalb dieses pH aber sehr schnell lösen, einzu-  
35 arbeiten. Dabei darf die Gelatine der Kapselwand bis pH 6 ebenfalls nicht gelöst werden, damit der Kapselinhalt im sauren pH-Bereich geschützt bleibt.

7.11.

1 Die bereits erwähnten Polymeren eignen sich, wie aus-  
geführt, zur Lösung dieser Aufgabe nur bedingt. Vor  
5 allem ist die einzubringende Menge so erheblich, daß  
die Herstellung derartig abgewandelter Kapseln nicht  
mehr wirtschaftlich ist. Bis zu einem Gehalt von 15 %  
Polymerem, berechnet auf die getrocknete Hülle, ist  
keine ausreichende Magensaftresistenz erreichbar. Es  
wurde jedoch gefunden, daß bei der Verarbeitung der  
10 Polymeren in Form ihrer Alkali- oder Ammoniumsalze  
selbst bei Gehalten von 5 - 15 %, bezogen auf die ge-  
trocknete Hülle, dann Magensaftresistenz erreicht  
wird, wenn es gelingt, im sauren Milieu der Prüf-  
flüssigkeit die Zeit zu überbrücken, die zur Freisetzung  
15 der freien Säure des Polymeren aus dem einge-  
setzten Alkali- oder Ammoniumsalz notwendig ist.

Die Umwandlung von Salz in freie Säure läßt sich am  
Opakwerden der bis dahin klaren Kapselwand beobachten.  
Die Alkali- und Ammoniumsalze der Polymeren werden mit  
20 unterschiedlicher Geschwindigkeit in saurem Milieu in  
die freien Säuren zurückverwandelt. Als besonders ge-  
eignet wegen ihrer schnellen Umwandlung haben sich  
Polyvinylacetatphthalate (PVAP) erwiesen. Hierbei  
handelt es sich vorzugsweise um einen aus Polyvinyl-  
25 acetat mit einem Molekulargewicht von 25 000 - 40 000  
hergestellten, partiell veresterten Polyvinylalkohol,  
in dem die Hydroxylgruppen teils einseitig mit Phthal-  
säure verestert, teils acetyliert sind.

30 Der Phthaloylgehalt bevorzugter PVAPe beträgt 60 - 70 %,  
deren Acetylgehalt 1,6 - 6,0 %.

Ein Gehalt der Kapselwand von Weichgelatine-kapseln an  
PVAP von 10 - 15 % führt zu Kapseln, die nahezu magen-  
35 saftresistent sind. Die Öffnungszeiten im künstlichen

8.12.

1 Magensaft liegen zwischen 40 und 70 min. Eine gewisse  
Schädigung der Wand im Sinn von Erweichen und Ein-  
dellungen wird gleich zu Beginn der Magensaftprüfung  
beobachtet.

5 Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß bei der  
Behandlung PVAP enthaltender Kapseln Vernetzungsmit-  
tel, wie z.B. Glutardialdehyd in Konzentrationen, die  
üblicherweise zur Ausbildung einer magensaftresisten-  
10 ten Gelatine-Kapselwand nicht ausreichen, einen aus-  
reichend langen Schutz der Kapselhülle vor dem sauren  
Milieu des Magensaftes gewähren, bis sich beim Poly-  
meren die Umsetzung des Salzes in die freie Säure voll-  
zogen hat.

15 Unter Beachtung dieser Verfahrensweise gelingt es  
leicht, in bekannter Weise Weichgelatine-kapseln her-  
zustellen, die 2 h magensaftresistent sind. In künst-  
lichem Darmsaft erfolgt die Auflösung der Kapselwand  
20 innerhalb 10 - 20 min, wobei die Polymer-Anteile so  
schnell herausgelöst werden, daß die Kapselhülle aus-  
einanderbricht und den Kapselinhalt freigibt. Eine  
Zugabe von Pankreatin zur Prüf Flüssigkeit ist nicht  
mehr erforderlich, womit eine Übereinstimmung mit den  
25 vorher zitierten Pharmakopöen gegeben ist.

Weitere Untersuchungen haben ergeben, daß das am Bei-  
spiel PVAP-enthaltender Weichgelatine-kapseln beob-  
achtete Phänomen nicht auf diese Substanz beschränkt  
30 ist. Auch HPMCP in Form seiner Alkali- oder Ammonium-  
salze kann in Mengen von 5 - 15 %, bezogen auf die  
getrocknete Kapselhülle, bei nachfolgender Behandlung  
der Kapseln mit an sich zu geringen Mengen Vernetzungs-  
mittel zu magensaftresistenten Kapseln führen, die  
35 sich innerhalb von 5 - 30 min in künstlichem Darmsaft  
lösen. Das gleiche gilt für Vinylacetat/Crotonsäure-Co-  
polymere, insbesondere solche mit einem Verhältnis  
Vinylacetat- zu Crotonsäureeinheiten von 9:1.

8. 13.

1 Bisher war es erforderlich, die Gelatine kapseln durch  
Vernetzung einer Härtung zu unterwerfen, um die  
gewünschte Magensaftresistenz zu erreichen. Die Ver-  
5 netzung erfolgte bisher mit 1,0- bis 1,5%igen Ver-  
netzungsmittellösungen. Hierbei erfolgt jedoch oft-  
mals eine so starke Vernetzung, daß eine Lösung der  
Kapselwandung mit pankreatinfreiem Darmsaft nicht oder  
kaum mehr möglich ist. Erfindungsgemäß können nun alle  
10 bekannten Vernetzungsmittel in schwächeren Konzentra-  
tionen (d.h. in Form bis zu höchstens 1%igen Lösungen)  
als bisher notwendig für eine magensaftresistente Ver-  
netzung eingesetzt werden. Darüber hinaus eignen sich  
als Gelatinevernetzungsmittel auch noch Verbindungen  
15 aus der Klasse der Carbodiimide, wie z.B. 1-Ethyl-3-  
[2-morpholinyl-(4)-ethyl]-carbodiimid-metho-p-toluol-  
sulfonat. Die Vernetzung erfolgt erfindungsgemäß mit  
gegebenenfalls alkoholhaltigen wäßrigen Lösungen der  
Vernetzungsmittel. Andererseits kann das Vernetzungs-  
mittel aber auch bereits in der Gelatinemasse enthal-  
20 ten sein.

Es ist bekannt, daß die Alkali- bzw. Ammoniumsalze der  
Polymere manchmal einen negativen Einfluß auf den  
Kapselinhalt in der Weise haben können, daß es durch  
25 eine gewisse Alkalisierung zu unerwünschten Reaktionen  
kommen kann. So wird z.B. bei Anwesenheit des  
Ammoniumsalzes von HPMCP in der Hülle der Eisensalze  
enthaltende Inhalt der Kapsel durch Bildung basischer  
Eisensalze dunkelgefärbt. Zur Vermeidung dieser uner-  
30 wünschten Wechselwirkung kann das Ammoniumsalz des  
HPMCP durch das freie, in Wasser und Säuren nicht lös-  
liche HPMCP substituiert werden. Überraschenderweise  
wurde gefunden, daß sich wäßrige Suspensionen des HPMCP,  
ohne in üblicher Weise mit der Gelatinemasse aufge-  
35 schmolzen zu werden, der Gelatineschmelze zufügen las-

10 - 14.

1     sen. Ebenso überraschend ist, daß die dabei entstehende  
Gelatinelösung transparent bleibt und zu farblos  
transparenten Kapseln führt.

5     In geeigneten Lösungsmitteln lösliche Polymere, insbe-  
sondere PVAP, in Form der freien Säure können als Lö-  
sungen der in üblicher Weise hergestellten Gelatine-  
masse zugesetzt werden. Als Lösungsmittel eignen sich  
10    Substanzen, die auch als Weichmacher für Gelatine-  
kapseln einzusetzen sind, z.B. Propylenglykol oder  
Mischungen solcher Substanzen untereinander.

Es wurde gefunden, daß auf diese Weise hergestellte  
Kapseln, die 5 - 20 % Polymere, berechnet auf die  
15    trockene Hülle, enthalten, bis zu 2 h in künstlichem  
Magensaft resistent sind. Die Resistenz ist abhängig  
vom Kapselinhalt und damit von der Reaktion des In-  
haltes auf die Kapselwand und auf die Kapselnaht.

20    Die Kapselwandungen der erfindungsgemäßen Weichgela-  
tinekapseln können übliche Weichmacher, wie Glycerin,  
Propylenglykol, Sorbit, Sorbit mit Sorbitanen, Mannit,  
1,3-Butandiol u.dgl. enthalten. Sie können wahlweise  
ungefärbt oder mit Farbstoffen und/oder opazifizieren-  
25    den Mitteln versetzt sein.

Die erfindungsgemäßen Weichgelatine-kapseln besitzen  
ein besseres Aussehen als lackierte oder beschichtete  
Kapseln, sie sind flexibler, neigen nicht zur Ver-  
30    sprödung und sind wenig empfindlich gegen Druck und  
Stoß. Durch mechanische Belastung kommt es zu keiner  
Rissebildung, die die Magensaftresistenz gefährden  
könnte. Sie spalten auch keine geruchsbildenden Stoffe  
wie z.B. Essigsäure ab.

35

11.15.

Diese erfindungsgemäßen Weichgelatine kapseln entsprechen den Anforderungen der modernen Pharmakopöen.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern.

Beispiel 1

Es wird zunächst eine wäßrig-ammoniakalische Polyvinylacetatphthalat(PVAP)-Lösung folgender Zusammensetzung hergestellt:

	PVAP	35 kg
	Wasser	56 kg
15	Ammoniak (25%ig)	9 kg
		<hr/> 100 kg

1a) In bekannter Weise wird eine Gelatinelösung hergestellt aus

20	Gelatine	32,6 kg
	Glycerin	7,3 kg
	handelsüblicher Weichmacher auf der Basis eines Stärkehydrolysats	7,0 kg
25	Wasser	14,1 kg

In die geschmolzene Gelatinemasse werden 15,0 kg der 35%igen PVAP-Lösung eingerührt.

30 1b) In bekannter Weise wird eine Gelatinelösung hergestellt aus

	Gelatine	32,6 kg
	Glycerin	14,3 kg
	Wasser	14,1 kg

35 In die geschmolzene Gelatinemasse werden 23,5 kg der 35%igen PVAP-Lösung eingerührt.

12. 16.

1 Aus den so erhaltenen Gelatinemassen werden Weich-  
gelatinekapseln nach bekannten Verfahren hergestellt.

5 Zu 1a): Die Kapseln werden nach dem Trocknen mit  
Glutardialdehyd in wäßrig-äthanolischer Lö-  
sung vernetzt, wobei die Konzentration der  
Lösung 0,5 % beträgt.

10 In künstlichem Magensaft sind die Kapseln 2 h  
resistent. Sie lösen sich innerhalb von 7 -  
17 min im künstlichen Darmsaft.

15 Zu 1b): Die Kapseln werden nach dem Trocknen mit  
Formaldehyd in wäßrig-alkoholischer Lösung  
vernetzt, wobei die Konzentration der Lösung  
0,28 % beträgt.

20 In künstlichem Magensaft sind die Kapseln  
2 h resistent. Sie lösen sich innerhalb von  
5 - 14 min im künstlichen Darmsaft.

### 21 Beispiel 2

25 Es wird zunächst eine wäßrig-ammoniakalische Lösung  
von Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP) fol-  
gender Zusammensetzung hergestellt:

HPMCP	35 kg
Wasser	58 kg
Ammoniak (25%ig)	7 kg
	<hr/>
	100 kg

30

2a) In bekannter Weise wird eine Gelatinelösung her-  
gestellt aus

35 Gelatine	29,3 kg
Glycerin	9,5 kg
1,2-Propandiol	6,7 kg
Wasser	17,0 kg



15.17.

1 In die geschmolzene Gelatinemasse werden 10,4 kg  
der 35%igen HPMCP-Lösung eingerührt.

5 2b) In bekannter Weise wird eine Gelatinelösung hergestellt aus

Gelatine	29,3 kg
Glycerin	16,2 kg
Titandioxid	0,47 kg
Gelber Farbstoff	0,08 kg
Wasser	17,0 kg

10 In die geschmolzene Gelatinemasse werden 22,8 kg  
der 35%igen HPMCP-Lösung eingerührt.

15 Aus den so erhaltenen Gelatinemassen werden Weich-  
gelatinekapseln nach bekannten Verfahren hergestellt.

20 Zu 2a): Die Kapseln werden nach dem Trocknen mit  
Glutardialdehyd in wäßrig-äthanolischer Lösung  
vernetzt, wobei die Konzentration der  
Lösung 0,18 % beträgt.

25 In künstlichem Magensaft sind die Kapseln 2 h  
resistent. Sie lösen sich innerhalb von  
5 - 12 min im künstlichen Darmsaft.

30 Zu 2b): Die Kapseln werden nach dem Trocknen mit Form-  
aldehyd in wäßrig-alkoholischer Lösung ver-  
netzt, wobei die Konzentration der Lösung  
0,3 % beträgt.

In künstlichem Magensaft sind die Kapseln 2 h  
resistent. Sie lösen sich innerhalb von  
6 - 14 min im künstlichen Darmsaft.

14.18.

1 Beispiel 3

In bekannter Weise wird eine Gelatinelösung hergestellt aus

5	Gelatine	26,9 kg
	Glycerin	14,9 kg
	Wasser	17,6 kg

10 In die geschmolzene Gelatinemasse werden 10,6 kg einer 30%igen wäßrigen Suspension von HPMCP eingerührt.

Aus der so erhaltenen Gelatinemasse werden Weichgelatinekapseln nach bekannten Verfahren hergestellt.

15 Zu 3): Die Kapseln werden nach dem Trocknen mit Formaldehyd in wäßrig-äthanolischer Lösung vernetzt, wobei die Konzentration der Lösung 0,28% beträgt.

20 In künstlichem Magensaft sind die Kapseln 2 h resistent. Sie lösen sich innerhalb von 4 bis 12 min im künstlichen Darmsaft.

Beispiel 4

25 Es wird eine Gelatinelösung hergestellt aus

	Gelatine	29,7 kg
	Wasser	31,1 kg

30 5,1 kg PVAP werden in 14,1 kg 1,2-Propylenglykol gelöst. Diese Lösung wird in die geschmolzene Gelatinemasse eingerührt.

Aus der so erhaltenen Gelatinemasse werden Weichgelatinekapseln nach bekannten Verfahren hergestellt.

35

15. 19.

1 Die Kapseln werden nach dem Trocknen mit Glutardialdehyd in wäßrig-äthanolischer Lösung vernetzt, wobei die Konzentration der Lösung 0,3 % beträgt.

5 In künstlichem Magensaft sind die Kapseln 2 h resistent. Sie lösen sich innerhalb von 7 bis 20 min im künstlichen Darmsaft.

10

15 Beispiel 5

Es wird eine wäßrig-ammoniakalische Lösung eines Copolymeren aus 9 Teilen Vinylacetat und 1 Teil Crotonsäure in folgender Zusammensetzung hergestellt:

20	Copolymeres	20 kg
	Wasser	66 kg
	Ammoniak (25%ig)	<u>14 kg</u>
		100 kg

25 In bekannter Weise wird eine Gelatinelösung hergestellt aus

	Gelatine	39,3 kg
	Glycerin	17,3 kg
30	Copolymerenlösung (20%ig)	50,0 kg

Aus der erhaltenen Masse werden nach bekannten Verfahren Weichgelatine-kapseln hergestellt.

35 Die Kapseln werden nach dem Trocknen mit Glutardialdehyd in wäßrig-alkoholischer Lösung vernetzt, wobei die

16. 20.

1 Vernetzungsmittelkonzentration 0,2 % beträgt.

In künstlichem Magensaft sind die Kapseln 2 h resistent.  
5 Sie lösen sich innerhalb von 6 bis 20 min in künstli-  
chem Darmsaft.

Die in den Beispielen angewandten Konzentrationen an  
Vernetzungsmitteln sind nicht ausreichend zur Erlangung  
einer Magensaftresistenz bei Kapseln ohne den erfindungs-  
10 gemäßen Polymerenzusatz.

15

20

25

30

35

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**